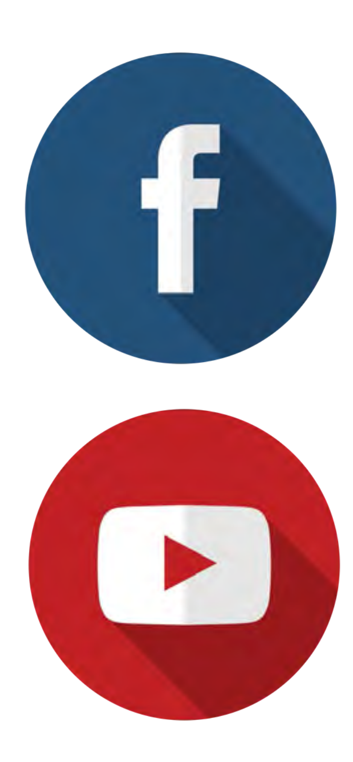
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful







TUBERCULOSE

DR.MECHERI

I- Généralités:

- La tuberculose est une maladie bactérienne, contagieuse principalement par voie aérienne. Elle se transmet d'homme à homme. Le germe responsable est le bacille de la tuberculose ou Mycobacterium tuberculosis.

- La tuberculose peut atteindre n'importe quel tissu de l'organisme. La tuberculose pulmonaire est la plus commune, les tuberculoses extra-pulmonaires sont plus rares. Seule la tuberculose pulmonaire est contagieuse.

II- Epidémiologie:

- **1962-2006** : incidence annuelle de la tuberculose toutes formes confondues : **20 à 99 cas / 100000 habitants**.
- Le risque annuel d'infection tuberculeuse: 0,48
- Le programme national a pour objectifs:

- détecter au moins 70% de TP M+ et traiter avec succès au moins 85%

- stabiliser l'incidence annuelle des TP M+ à 25 cas/ 100000 habitants

- maintenir la prévalence de la résistance chez les nouveaux cas à moins de 2%

- assurer la vaccination à la naissance à 95%

III-ETIOLOGIE ET PATHOGENESE DE LA TUBERCULOSE:

❖ Histoire naturelle de la tuberculose:

❑ Sources d'infection:

Le bacille de la tuberculose est un bacille non tellurique ayant pour réservoir essentiel les malades atteints de tuberculose pulmonaire. En effet de tels malades ont souvent des cavernes pulmonaires riches en bacilles (100 millions de bacilles pour une caverne d'environ 2cm de diamètre).

❑ Contamination et primo-infection:

- Au moment où un malade atteint de tuberculose pulmonaire parle, et surtout lorsqu'il tousse ou éternue, il disperse autour de lui un aérosol fait de gouttelettes de sécrétions bronchiques muco-purulentes, chacune d'entre elles contenant quelques bacilles : ce sont les gouttelettes infectantes.

- Le nombre de gouttelettes infectantes projetées dans l'atmosphère par un malade est très élevé au cours d'un effort de toux (3500) ou d'un éternuement (1 million).
- Au contact de l'air ces gouttelettes se dessèchent en surface et deviennent des particules très légères contenant toujours les bacilles vivants qui restent quelque temps en suspension dans l'air.
- Dans un local fermé, les gouttelettes peuvent rester longtemps en suspension dans l'air et les bacilles restés vivants plusieurs heures dans l'obscurité : ce sont des « particules infectantes ».
- La lumière directe du soleil détruisant rapidement les bacilles, l'aération et l'ensoleillement des locaux où vivent les tuberculeux permet de diminuer les risques de contamination pour les sujets vivant à leur contact.

- Lorsque quelques bacilles tuberculeux virulents pénètrent dans l'alvéole pulmonaire d'un sujet sain, ils sont phagocytés par les macrophages alvéolaires à l'intérieur desquels ils se multiplient. D'autres macrophages et monocytes sont attirés, et participent au processus de défense contre l'infection. Le foyer infectieux ainsi constitué est **le foyer initial**.
- Les bacilles ainsi que les antigènes qu'ils libèrent sont drainés par les macrophages vers le ganglion lymphatique satellite. A l'intérieur du ganglion, les lymphocytes T identifient les antigènes de Mycobacterium tuberculosis et se transforment en lymphocytes T spécifiques entraînant la libération de lymphokines et l'activation des macrophages qui inhibent la croissance des bacilles phagocytés. Au niveau du foyer initial se forme alors un tissu inflammatoire puis cicatriciel fibreux dans lequel les macrophages contenant des bacilles sont isolés et meurent.

- Ce foyer initial ou **« chancre d'inoculation** » est ensuite le siège d'une nécrose caséeuse spécifique à la tuberculose. Il existe alors dans ce foyer 1000 à 10000 bacilles qui perdent progressivement leur viabilité et ont une multiplication très ralentie. Quelques bacilles peuvent persister quelques mois ou plusieurs années ; ce sont des **« bacilles quiescents ».**
- La même évolution se produit au niveau du ganglion lymphatique entraînant la formation du ganglion caséeux qui évolue spontanément dans la majorité des cas vers la guérison fibreuse puis la calcification.

❑ Constitution des foyers secondaires:

- L'infection s'arrête généralement à cette étape. Mais, avant que l'immunité ne s'installe, des bacilles provenant du foyer infectieux initial ou du ganglion satellite ont été transportés et disséminés dans tout l'organisme par voie lymphatique puis sanguine. Des foyers secondaires, contenant un nombre limité de bacilles, sont ainsi constitués en particulier dans les ganglions, les séreuses, les méninges, les os, le foie, le rein et le poumon.
- Dès que survient la réponse immunitaire la plupart de ces foyers guérissent spontanément. Cependant, quelques bacilles restent quiescents au niveau des foyers secondaires pendant des mois ou des années.

- Différentes causes susceptibles de diminuer les moyens de défense de l'organisme peuvent entraîner une réactivation des bacilles et leur multiplication au niveau de l'un de ces foyers.
- Cette réactivation est à l'origine de toutes les tuberculoses extra-pulmonaires et d'une partie des tuberculoses pulmonaires, celles qui sont dues à une réactivation endogène.
- Les tuberculoses extra-pulmonaires qui surviennent et les formes rares de tuberculose généralisée (miliaire avec ou sans méningite) ne constituent pas de nouvelles sources d'infection

❑ La tuberculose pulmonaire maladie:

- La tuberculose pulmonaire survient chez un sujet précédemment infecté en cas de

contage massif et/ou de déficience immunitaire par l'un des trois mécanismes suivants :

- soit de manière rare par aggravation progressive du foyer initial de la primo- infection ;
- soit par **réactivation endogène** de bacilles restés quiescents après la primo-infection. En l'absence de traitement et d'immunodéficience ce risque a été estimé à 5 à 10% dans les 3 à 5 ans qui suivent la primo-infection, et à 5% pour le reste de la vie
- soit par **réinfection exogène** : les bacilles à l'origine de cette tuberculose proviennent d'une nouvelle contamination.

- La répartition des différents mécanismes dépend de la densité des sources d'infection dans une collectivité : dans les pays où le nombre de sources d'infection est élevé la réinfection exogène est fréquente ; dans les pays où les sources d'infection sont moins nombreuses la réactivation endogène est le mécanisme le plus important de survenue de la tuberculose post-primaire.

Evolution de la maladie et cycle de la transmission:

L'évolution de la tuberculose pulmonaire en dehors de tout traitement explique la perpétuation de la maladie : 30% des malades guérissent spontanément grâce aux mécanismes de défense de l'organisme, 50% décèdent dans les cinq ans, 20%

continuent à excréter des bacilles et constituent de nouvelles sources de contamination pendant plusieurs années avant de décéder.

- L'histoire naturelle de la maladie explique sa perpétuation : un malade à frottis positif non traité, infecte environ 10 personnes par an, pendant en moyenne 2 ans, avant de devenir non contagieux (par guérison spontanée ou par décès). Il peut infecter 20 personnes au cours de sa vie et produire deux nouveaux cas de

  tuberculose, dont un au moins est contagieux.

Réponse immunitaire de la tuberculose:

La réponse immunitaire humorale:

L'immunité secondaire à la formation des anticorps circulants joue un rôle marginal en tuberculose, car les mycobactéries résistent à l'effet direct des anticorps et du complément. Par contre l'existence de ces anticorps est à la base de la recherche des nouvelles techniques de diagnostic sérologique de la tuberculose.

❑ La réponse immunitaire cellulaire:

- Après la phagocytose des bacilles par les macrophages, les antigènes des bacilles sont libérés. Les antigènes provoquent l'activation de lymphocytes non spécifiques qui deviennent des lymphocytes spécifiques CD4 et CD8. Ces lymphocytes spécifiques sont le support de l'immunité en tuberculose.
- Leur rôle fondamental dans le contrôle de la tuberculose est confirmé par des observations faites chez les sujets infectés par le VIH. Ces sujets ont un nombre de lymphocytes spécifiques circulants et en particulier de CD4 qui diminue au cours de l'évolution de leur maladie. C'est la raison pour laquelle ils sont plus exposés au risque de développer une tuberculose maladie.

❖ Applications pratiques:

❑ La vaccination BCG:

- Ces données de base d'immunologie permettent de comprendre l'action de la vaccination par le vaccin BCG (Bacille de Calmette et Guérin). Le vaccin est préparé à partir de bacilles tuberculeux atténués vivants mais qui ont perdu leur virulence. L'introduction de ces bacilles provoque dans l'organisme les mêmes phénomènes immunologiques qu'une primo-infection, sans produire la maladie.
- L'immunité liée à cette vaccination est partielle, essentiellement contre les conséquences de la primo-infection et en particulier contre les tuberculoses aiguës (miliaire et méningite) de l'enfant.

L'intradermo réaction à la tuberculine:

- La tuberculine est préparée à partir d'un broyât de M. tuberculosis et contient donc des fractions protéiques polyantigéniques Son injection intradermique provoque chez le sujet infecté la libération de lymphokines à l'origine d'une

  réaction d'hypersensibilité retardée se traduisant par l'apparition 24 à 72h après d'une infiltration localisée de la peau.

- Cette infiltration est due à l'œdème et à l'accumulation des lymphocytes sensibilisés au niveau du point d'injection.

  Cette réaction d'hypersensibilité retardée induite par des antigènes microbiens de M. tuberculosis est également induite par les bacilles du BCG et aussi par certaines mycobactéries atypiques.

IV- L'IDENTIFICATION DES CAS DE TUBERCULOSE:

1. LES OBJECTIFS:

- Identifier de façon permanente les cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive présents dans la collectivité en vue de les traiter par la chimiothérapie antituberculeuse et de stériliser ainsi les sources d'infection. Ceci permet de protéger la collectivité en brisant la chaîne de transmission de Mycobacterium tuberculosis

-Identifier les cas de tuberculose pulmonaire à microscopie négative et les cas de tuberculose extra-pulmonaire qui doivent aussi être traités par la chimiothérapie.

2. LE DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE:

Le diagnostic de la tuberculose pulmonaire repose sur des critères d'orientation (cliniques et radiologiques) et des critères de certitude (bactériologiques).

- **Les critères d'orientation:**

Ce sont des éléments de suspicion. Les plus communément observés sont :

- **des signes fonctionnels respiratoires** : toux persistante pendant trois semaines ou plus, crachats parfois striés de sang ou hémoptysie de petite abondance.

- des signes généraux : anorexie, amaigrissement, asthénie, fièvre persistante et sueurs nocturnes.

- des signes radiologiques : la radiographie ou la radio-photographie apporte des éléments de présomption en montrant des images suspectes de tuberculose

- **Les critères de certitude** :

- Seul l'examen microscopique de trois échantillons de crachats prélevés en deux jours : deux spot specimen (échantillons recueillis sur place) et un overnight specimen (échantillon matinal recueilli à domicile), permet le diagnostic de certitude des formes de tuberculose les plus contagieuses en mettant en évidence le bacille tuberculeux

- La culture sur milieu de Lowenstein-Jensen des crachats des malades pour lesquels plusieurs examens microscopiques (trois, six ou plus) sont négatifs permet de prouver le diagnostic des formes de tuberculose pulmonaire à microscopie négative.

3. LE DIAGNOSTIC DES LOCALISATIONS EXTRA-PULMONAIRES :

Les localisations extra-pulmonaires de la tuberculose représentent 25 à 30% de l'ensemble des cas identifiés. Les tuberculoses extra-pulmonaires comprennent :

- les localisations respiratoires autres que pulmonaires de la maladie : pleurésies sérofibrineuses, séro-hémorragiques ou purulentes et adénopathies médiastinales ;
- les autres localisations séreuses de la maladie : méningites, péricardites, péritonites ;
- les localisations ganglionnaires, soit périphériques : cervicales, axillaires, inguinales, soit profondes : mésentériques ;
- les localisations osseuses et ostéo-articulaires : vertébrales ou des membres ;
- les localisations viscérales : rénales, hépatiques, spléniques, cérébrales, génitales ;
- les localisations cutanées ou muqueuses.

- **Le diagnostic des tuberculoses extra-pulmonaires :** nécessite souvent l'avis du médecin spécialiste concerné. Le diagnostic repose sur des critères de présomption et sur des critères de certitude.

* **Les critères de présomption**: sont :

- cliniques ;
- radiologiques ;
- biologiques : réaction inflammatoire et lymphocytaire d'une séreuse
- immunologiques : l'intradermo-réaction est habituellement positive ; avec une papule indurée supérieure à 10 mm. Cet examen est indispensable et sa signification est d'autant plus grande que le sujet ne présente pas de cicatrice vaccinale du B.C.G.

.

*** Les critères de certitude:** sont: bactériologiques ou cyto-histologiques :

- La preuve bactériologique est rarement apportée par la découverte du bacille tuberculeux à l'examen microscopique direct. Cette preuve est le plus souvent fournie par la mise en culture des prélèvements liquides : pus d'adénites suppurées, liquide de ponction de séreuses, culot de centrifugation d'urine, ou solides : broyats de prélèvements biopsiques (à transporter dans de l'eau distillée stérile).
- La preuve cyto-histologique est apportée par l'examen d'un fragment de biopsie d'organe : muqueuse bronchique, plèvre, endomètre, foie, os, etc., (à transporter dans du liquide de Bouin)

5. DEFINITION DES CAS DE TUBERCULOSE :

5.1. Les cas de tuberculose pulmonaire : figurent dans l'un des quatre groupes suivants :

- **Les cas nouveaux de tuberculose pulmonaire à microscopie positive**. Ces cas sont définis par la découverte de deux échantillons de crachats positifs à l'examen microscopique direct chez un sujet jamais traité ou traité pendant moins d'un mois pour tuberculose ;
- **Les cas à microscopie positive déjà traités** chez lesquels on constate la persistance ou la réapparition des bacilles à l'examen microscopique de deux échantillons différents de crachats, prélevés à au moins quinze jours d'intervalle. Ces cas se répartissent en trois sous-groupes :
  - **les échecs** : les malades chez lesquels des bacilles persistent ou réapparaissent après une négativation transitoire, à deux reprises, cinq mois ou plus après le début du traitement et avant la fin du traitement (5ème et 6ème mois ou au cours du 6ème mois).

- les rechutes : les malades déclarés guéris, après une cure complète et correcte de chimiothérapie, dont les examens de crachats sont à nouveau positifs.

- les reprises évolutives : après interruption prématurée du traitement pendant plus d'un mois après la phase intensive du traitement, chez des malades qui présentent à nouveau deux frottis positifs. ·

- **Les cas de tuberculose pulmonaire à microscopie négative:** Ces cas se répartissent en :

- nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie négative et à culture positive,

- nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie négative, la culture n'étant pas disponible, avec des images radiologiques évocatrices d'une tuberculose pulmonaire évolutive. Ces cas se définissent par la présence d'au moins deux séries de 3 échantillons de crachats, prélevés à 15 jours d'intervalle, négatifs, avec persistance ou extension d'images radiologiques évocatrices. -

-cas de miliaire aiguë tuberculeuse: Ces cas sont exceptionnels et s'observent surtout chez l'adulte jeune. Ils doivent être immédiatement transférés vers le service hospitalier le plus proche

- cas de tuberculose extensive (à plus d'un lobe pulmonaire), non cavitaire, avec au moins 3 échantillons négatifs, chez un immunodéprimé (diabète, corticothérapie au long cours, traitement immuno-suppresseur ou infection à VIH).

- Les cas chroniques : sont définis par les échecs du régime de 2è ligne standardisé recommandé (régime de retraitement), administré sous supervision directe. Ces cas sont souvent porteurs de bacilles résistants et parfois multi-résistants à l'isoniazide et à la rifampicine au moins. Ils sont bien plus difficiles à traiter mais ils représentent moins de 1% de l'ensemble des cas de tuberculose pulmonaire à bactériologie positive.

V-Formes cliniques de la tuberculose pulmonaire:

Primo-infection tuberculeuse:

- **90%** des cas latentes et **10%** elle nécessite une prise en charge et une traitement
- les facteurs favorisant l'évolution d'une PIT à une tuberculose maladie:
  - immunodepression, VIH
  - malnutrition, précarité
  - alcoolisme, diabète, toxicomanie, insuffisance rénale
- **PIT latente:**

- une positivité des tests tuberculiniques alors qu'ils étaient négatifs

- il faut réaliser un examen clinique complet et une radiographie pulmonaire

- elle est mise en évidence par l'IDR à la tuberculine

- **PIT patente:**

  - 5 à 10%

  - en plus de la positivité des tests tuberculiniques, les patients présentent des signes cliniques, radiologiques et parfois bactériologiques.

  - circonstances de découverte:

    - formes discrètes: asthénie, anorexie, amaigrissement

    - érythème noueux

    - kérato-conjonctivite phlycténulaire

    - formes bruyantes: typho-bacillose de Landouzy

  - radiologie: chancre d'inoculation, ADPs médiastinales, atteinte parenchymateuse (atélectasie)

Miliaire tuberculeuse:

- sujet jeune, 2 hommes/ 1 femme
- ATCDs: PIT récente, manifestations tuberculeuses anciennes ou récents, diverses causes de déficience (souvent les femmes en post partum)
- Eléments de diagnostic:

- Notion de contage
- radiographie pulmonaire: micronodules de 1à 3 mm de diamètre disséminés, parfois à gros grain
- Recherche d'anergie tuberculeuse: ¼ des cas négative
- Recherche de BK: capital
- Recherche de signes de dissémination:
  - **PL**: clair ou trouble, ≤ 500 / mm3, protéine: 2-3g/l ↑ , glycorachie< 0.3 g/l ↓
  - **FO**: tubercules de Bouchet et modifications papillaires
  - **Larynx** : granulations
  - **PBF**: en dehors de toute atteinte hépatique
  - BK dans les urines
  - Biopsie de l'endomètre et culture du flux menstruel

V-LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE :

1. LES OBJECTIFS DU TRAITEMENT ANTITUBERCULEUX:

Le traitement d'un cas de tuberculose pulmonaire a un double objectif, individuel et collectif :

- Au plan individuel, il guérit les malades atteints de tuberculose.

-Au plan collectif, il empêche la transmission de la maladie dans la collectivité et la contamination de sujets sains, en stérilisant les sources d'infection. A ce titre, la chimiothérapie de la tuberculose représente la meilleure des mesures de prévention.

2. LES MEDICAMENTS ET LEURS PROPRIETES ANTIBACTERIENNES:

Les médicaments antituberculeux se divisent en deux groupes :

- les médicaments de première intention ou médicaments essentiels,
- les médicaments de seconde intention.

2.1. Les médicaments de première intention (médicaments essentiels) :

Les médicaments essentiels utilisés en Algérie sont au nombre de cinq:

- l'isoniazide (H),
- la rifampicine (R),
- la streptomycine (S),
- le pyrazinamide (Z),
- l'éthambutol (E).

- Les quatre premiers possèdent, à des degrés divers, trois propriétés principales: ils sont bactéricides, stérilisants et capables de prévenir l'émergence de bacilles résistants.
- L'isoniazide et la rifampicine sont les plus puissants et représentent des drogues majeures, hautement bactéricides et stérilisantes ;
- La streptomycine est très active sur les bacilles extracellulaires qui se multiplient très rapidement

- Le pyrazinamide est essentiellement actif sur les bacilles intracellulaires qui se multiplient lentement et possède de ce fait une activité stérilisante importante ;
- L'éthambulol est un bactériostatique dont le rôle est de prévenir l'émergence des bacilles résistants, lorsqu'il est associé à l'isoniazide et à la rifampicine (Tableau 1)

Tableau 1 : Les médicaments antituberculeux essentiels, posologie et voies administration

Médicaments	isoniazide (H)	Rifampicine (R)	Streptomycine (S)	Pyrazinzmide (Z)	Ethambutol (E)
Posologie (mg/kg)	5 (4 à 6)	10 (8 à 12)	15 (12 à 18)	25 (20 à 30)	15 (15 à 20)
Voie d'administration	Per os	Per os	intramusculaire	Per os	Per os

- Les médicaments administrés par voie orale existent aussi sous la forme d'associations en proportions fixes (A.P.F.).

- soit la rifampicine (R), + l'isoniazide (H) = (RH) ;

- soit la rifampicine (R), + l'isoniazide (H)+ le pyrazinamide (Z) = (RHZ) ;

- soit la rifampicine (R), + l'isoniazide (H) ; + le pyrazinamide (Z), + l'éthambutol (E) = (RHZE).

- Ces combinaisons ont pour but de faciliter la prise régulière des médicaments en diminuant le nombre de comprimés à ingérer et d'empêcher une monothérapie génératrice de résistance bactérienne.

Tableau 2 : Traitement des nouveaux cas de tuberculose (nombre de comprimés par prise quotidienne)

Poids des malades (Kg	**Phase 02**	**Initiale mois**	**Phase d'entretien 04 mois**
	Catégorie I RHZE 150/75/400/275 mg	Catégorie III RHZ 150/75/400 mg	Catégorie I et III RH 150/75 mg
30 - 39	2	2	2
40 - 54	3	3	3
55 - 70	4	4	4
> 70 kg	5	5	5

Tableau 3: Traitement des cas de tuberculose pulmonaire déjà traités Catégorie II (nombre de comprimés)

Poids des malades	Phase	initiale	Phase	d'entretein
	2 mois	1 mois	5 mois	
	Streptomycine 1 g	RHZE 150/75/275/400	RH 150/75	E 400
30 – 39	0,50	2	2	1 et 1/2
40 – 54	0,75	3	3	2
55 - 70	1	4	4	3
> 70 Kg	1	5	5	3

2.2. Les médicaments de seconde intention:

- Les médicaments de seconde intention sont classés en cinq groupes selon leur type d'activité contre les mycobactéries :

- les aminoglycosides ou apparentés (kanamycine ou amikacine et capréomycine), bactéricides, agissant comme la streptomycine sur les bacilles en multiplication active ;

- les thioamides (éthionamide, prothionamide), bactéricides ;

- les quinolones (ofloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine), faiblement bactéricides ; - l'acide para-aminosalicylique (PAS), bactériostatique ;

- la cyclosérine, bactériostatique aux doses habituellement utilisées.

- Ces médicaments sont moins actifs et généralement plus toxiques que les médicaments essentiels, et parmi eux, les seuls utilisés en Algérie sont au nombre de quatre, qui figurent dans le tableau 2.

- Ils sont destinés au seul traitement des cas chroniques, (cas de tuberculose à bacilles multi-résistants, à l'isoniazide et la rifampicine au moins, ou présumés tels) et ils ne doivent être prescrits que sur avis d'un pneumo-phtisiologue hospitalo-universitaire.

Tableau 4 : Les médicaments antituberculeux de seconde intention, posologie et voies d'administration

Médicaments	Ethionamide	Kanamycine	Ofloxacine	Cyclosérine
Posologie (mg/kg)	15 (10 à 20)	15 (12 à 18)	10 (8 à 12)	15 (10 à 15)
Voies d'administration	Per os	Intramusculaire	Per os	Per os

3. LES REGIMES THERAPEUTIQUES STANDARDISES :

- Les régimes standardisés de chimiothérapie ont été institués dans le but :

  - de codifier et d'uniformiser le traitement de la tuberculose en fonction de la gravité et de la localisation de la maladie,
  - d'éviter les traitements « anarchiques » générateurs de résistance bactérienne,
  - de faciliter des prévisions de la consommation nationale par les structures concernées.

- La standardisation des régimes thérapeutiques obéit aux règles impératives d'administration de la chimiothérapie antituberculeuse, qui sont les suivantes :

  - administration des médicaments en association

- doses optimales calculées en fonction du poids des malades,
- ingestion des médicaments oraux à jeun, ou plus de deux heures après un petit déjeuner léger,
- régularité de la prise quotidienne des médicaments qui doit être directement supervisée au moins durant la phase initiale du traitement.

3.1. Les régimes standardisés de première ligne préconisés par l'O.M.S. sont au nombre de deux qui ne diffèrent que par le nombre de médicaments associés durant la phase initiale.

3.1.1. Le régime 2ERHZ / 4RH:

Ce régime de première ligne s'applique aux malades de la catégorie I, à savoir :

- les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive,
- les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie négative et culture positive,
- les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie négative après au moins 6 examens microscopiques mais avec extension des images radiologiques. Ces malades ne doivent être soumis au traitement qu'après avis du médecin pneumo-phtisiologue de wilaya ou de la région sanitaire.

- les nouveaux cas de formes sévères de tuberculose : méningite, miliaire aiguë, tuberculose osseuse et ostéo-articulaire, rénale et péricardique

3.1.2. Le régime 2RHZ / 4RH :

Ce régime ne diffère du premier que par l'absence de streptomycine (ou d'éthambutol) durant la phase intensive des deux premiers mois. Il s'adresse aux tuberculeux porteurs de lésions pauci-bacillaires, (catégorie III), à savoir:

- les primo-infections patentes, médiastinales ou médiastino-pulmonaires,
- les localisations extra-pulmonaires courantes et simples : pleurale, ganglionnaire périphériques, viscérale ou cutanéo-muqueuse.

3.2. Le régime 2SRHZE / 1RHZE / 5RHE de deuxième ligne: est un régime de 8 mois qui associe : streptomycine (S), rifampicine (R), isoniazide (H), pyrazinamide (Z) et éthambutol (E), administrés quotidiennement pendant les deux premiers mois, suivis de l'administration quotidienne de R, H, Z et E, durant le troisième mois, et de l'administration quotidienne de R, H et E pendant les cinq derniers mois.

- Ce régime s'appliquent aux malades de la catégorie II, à savoir :

-Les rechutes de tuberculose pulmonaire déjà traitées par le régime de première ligne. Il s'agit des cas de tuberculose pulmonaire déjà traités par le régime de première ligne, déclarés guéris et qui présentent à nouveau une tuberculose pulmonaire évolutive prouvée par deux examens bactériologiques positifs, ou par une détérioration radiologique avec un seul examen bactériologique positif.

- **Les échecs du traitement de première ligne**, c'est à dire:

  - les malades dont les crachats demeurent ou redeviennent positifs à l'examen microscopique direct cinq mois ou plus après le début du traitement,

  - les malades dont les frottis des crachats, négatifs avant le traitement, sont devenus positifs au cours du traitement, entre le deuxième et le cinquième mois, en dépit d'une administration correcte des médicaments.

- **Les reprises évolutives**, marquées par la réapparition des bacilles dans l'expectoration des malades qui ont prématurément interrompu leur traitement de première ligne pendant une durée supérieure à un mois après la fin de la phase initiale.

3.3. Le régime standardisé de troisième ligne: 3EthOKZC / 18EthOZ

- Ce régime s'adresse aux malades qui ont reçu un régime de deuxième ligne standardisé, sous stricte supervision et qui, au cinquième mois de traitement ou plus tard, demeurent des "cracheurs chroniques persistants" de bacilles, c'est à dire qu'ils présentent trois examens microscopiques successifs positifs sur des échantillons de crachats recueillis à une semaine d'intervalle (Catégorie IV).
- Ces malades, peu nombreux, ne représentent que moins de 1% de l'ensemble des cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive.
- Ces malades sont vraisemblablement cracheurs de bacilles résistants et dans plus de la moitié des cas, de bacilles multi-résistants à l'isoniazide et à la rifampicine au moins.

4. LES TRAITEMENTS ADJUVANTS :

- **4.1. Traitement médical:**

- une corticothérapie administrée par voie orale, à la dose de 0,5 mg/kg/jour de Prédnisone, pendant 3 à 6 semaines, dans les localisations extra-pulmonaires (méningites, pleurésies, péritonites, primo-infection avec atélectasie ou adénites).

- des ponctions d'une adénite ou d'un abcès froid sous-cutané suivi d'injections de streptomycine in situ.

- des ponctions pleurales évacuatrices répétées associées à une kinésithérapie respiratoire précoce.

- **4.2. Traitement chirurgical:**

- certaines localisations extra-respiratoires (abcès froid, adénopathies, tuberculoses ostéo-articulaires ou urogénitales)

- une exérèse dans un cas de tuberculose pulmonaire localisée, à bacilles résistants.

5. LE LIEU DU TRAITEMENT :

- **Ambulatoire** : Unité de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoires (UCTMR), Polyclinique ou unité sanitaire de base.
- **Hospitalisation :**

- atteinte sévère de l'état général ou cachexie,
- tuberculose aiguë ou grave (mal de Pott avec paraplégie, coxalgie),
- complications (hémoptysie de grande ou de moyenne abondance, complication pleurale, nerveuse, etc.),
- intolérance sévère ou toxicité médicamenteuse,
- cas d'échec ou de rechute de tuberculose pulmonaire,
- maladie associée pouvant influer sur l'efficacité du traitement,
- malade résidant trop loin d'une structure sanitaire, pour y recevoir la phase initiale du traitement sous contrôle.
- Elle peut être aussi utile dans un but diagnostique, pour certaines localisations extrapulmonaires (séreuses, viscérales, ostéo-articulaires)

- **Lorsque le malade poursuit son traitement à domicile** : il doit être pris en charge par l'UCTMR du Secteur sanitaire :

- entretien avec le malade et un membre de sa famille

- inscription du malade sur le registre de déclaration des cas de tuberculose du secteur,

- ouverture du dossier individuel du malade qui comporte trois fiches de couleurs différentes :

  - la fiche médicale

  - la fiche sociale

  - la fiche de traitement

6. LA SURVEILLANCE AU COURS DU TRAITEMENT

6.1. Le bilan pré-thérapeutique:

- la pesée du malade

- la recherche de sucre et de protéines dans les urines,

- un interrogatoire méthodique permettant d'identifier les "malades à risque"(malades ayant des antécédents allergiques, neuro-psychiques, hépatiques ou rénaux), ainsi que malades traités par d'autres médicaments (contraceptifs, hypoglycémiants oraux, anticoagulants, digitaliques), susceptibles de voire leurs métabolismes modifiés par le traitement antituberculeux.

6.2. Le contrôle de la prise régulière des médicaments :

- **Durant la phase initiale du traitement**: Pour tous les cas à microscopie positive (Catégorie I et II)
- **Durant la phase d'entretien :** La supervision de la prise des médicaments est indirecte **,** assuré indirectement, au moment de la délivrance au malade.

6.3. La détection des phénomènes d'intolérance :

- Les effets secondaires mineurs ne nécessitent pas l'arrêt du traitement car ils régressent en général, soit spontanément, soit après un traitement symptomatique.
- Les effets secondaires majeurs imposent l'arrêt immédiat du traitement et l'avis du médecin pneumo-phtisiologue de la wilaya ou de la région.

6.4. Le contrôle de l'efficacité du traitement :

- En cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive, l'efficacité du traitement se mesure par la négativation bactériologique de l'expectoration qui est souvent obtenue dès la fin du deuxième mois de traitement.
- les examens bactériologiques doivent être obligatoirement réalisés à la fin du deuxième, du quatrième et du sixième mois du traitement de 1ère ligne ou à la fin du 3ème, 5ème, 8ème mois d'un retraitement.
- A chacune de ces échéances on recueillera deux échantillons de crachats émis à 24 heures d'intervalle.
- Lorsque la négativation n'est pas obtenue à la fin du deuxième mois de traitement (J60), on doit vérifier l'assiduité du malade au traitement et répéter l'examen microscopique de deux échantillons de son expectoration au 3éme mois.

-Si à la fin du quatrième mois d'un traitement de 1ère ligne (J120) la microscopie reste positive, deux cas de figure peuvent être rencontrés :

- Dans un premier cas, la microscopie était restée positive à la fin des deuxième et troisième mois du traitement. Dans ce cas une culture sera demandée en s'adressant au laboratoire de culture le plus accessible,

- Dans un second cas, la microscopie s'est repositivée à la fin du quatrième mois. Dans ce cas, on la répétera quinze jours plus tard, et si elle demeure positive, la culture sera demandée au laboratoire de culture le plus accessible.

- La même démarche prévaut pour la surveillance du régime de 2ème ligne ou de retraitement : la persistance d'une microscopie positive à la fin du 5ème mois, confirmée par un second examen microscopique quinze jours plus tard, impose la pratique de la culture.

- Si au cours du dernier mois de traitement (6ème mois pour le régime de première ligne, 8 ème mois pour le régime de retraitement) la microscopie est positive, les mêmes procédures doivent être respectées : un second examen microscopique doit être fait dans les 15 jours, et s'il est positif, une culture est demandée au laboratoire le plus accessible.

- En cas de tuberculose pulmonaire à microscopie négative et de tuberculose extrapulmonaire, l'efficacité du traitement s'apprécie le plus souvent d'après l'évolution clinique et/ou radiologique.

6.5. Critères de guérison:

1. **En cas de tuberculose pulmonaire traitée par le régime de première ligne (Catégorie I),** la guérison peut être affirmée lorsque le malade a pris régulièrement ses médicaments et que tous les examens bactériologiques réalisés aux quatrième et sixième mois de traitement sont négatifs.
2. **En cas de tuberculose pulmonaire traitée par le régime de retraitement (catégorie II),** la guérison peut être affirmée lorsque le malade a pris régulièrement ses médicaments et que tous les examens bactériologiques réalisés aux 5ème et 8ème mois de traitement sont négatifs.
3. **En cas de tuberculose extra-pulmonaire et de tuberculose pulmonaire à microscopie négative (Catégories I ou III),** les critères de guérison sont différents selon les localisations. L'absence de tout signe d'évolutivité clinique et/ou radiologique est le critère le plus commun, quelle que soit la localisation pulmonaire ou extra-pulmonaire.

7. LES SITUATIONS PARTICULIERES :

- **une insuffisance hépatique**:

  - Une insuffisance hépatique prouvée biologiquement ou appartion d' un ictère régressif dans les premières semaines du traitement on réduira les doses d'isoniazide à moins de 4 mg/kg et les doses de rifampicine à moins de 8 mg/kg, en surveillant le taux des transaminases sériques.

  - En cas d'aggravation ou de réapparition des signes d'insuffisance hépato-cellulaire ou de cytolyse, on suspendra l'administration d'isoniazide et on poursuivra le traitement par la rifampicine, à une dose inférieure à 8 mg/kg, l'éthambutol, à une dose de 15 mg/Kg, et le cas échéant le pyrazinamide, à la dose normale.

- **Une insuffisance rénale chronique:**

- On ne prescrira ni la streptomycine, ni la kanamycine, ni l'éthambutol.
- Le seul régime à administrer est le régime 2RHZ / 4RH.

Médicaments	taux de en	Créatinine mg/L	sérique
	12 - 30	30 - 100	> 100
Rifampicine (mg/j)	600	600	600
Isoniazide (mg/j)	300	300	150
Pyrazinamide (mg/j)	1500	1000	750

- **Malades diabétiques ou immuno-déprimés:**

- Chez les malades atteints de diabète sucré et chez ceux qui présentent un état d'immuno-dépression iatrogène ou une infection par le VIH, le traitement anti-tuberculeux ne nécessite ni modification des doses de médicaments, ni prolongation de la chimiothérapie. Seule une surveillance particulière des effets du traitement est recommandée pour détecter une éventuelle complication

- **Femmes enceintes:**

- Au cours de la grossesse, la chimiothérapie antituberculeuse ne fait courir aucun risque à la femme enceinte ni à l'enfant. Il est recommandé d'éviter la streptomycine et de prescrire, pour les malades de Catégorie I, le régime 2ERHZ/4RH.

- Après l'accouchement, il faut veiller à adapter la posologie au nouveau poids de la malade.

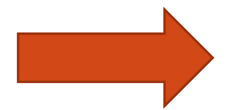
8. Les effets secondaires mineurs:

Médicaments	Effets secondaires	Mesure à prendre
	Euphorie, insomnie	Vérifier la posologie
ISONIAZIDE	Acné du visage	Traitement dermatologique si aggravation
	Paresthésies des M I	Vérifier la posologie et pyridoxine
RIFAMPICINE	troubles digestifs	Aucune, prise au cours des repas, traitement symptomatique
	Acné du visage	Traitement dermatologique si aggravation
PYRAZINAMIDE	Arthralgies, anorexie	Traitement symptomatique
ETHAMBUTOL	Nausées	Traitement symptomatique
STREPTOMYCINE	Striction de la face	Diminution de la dose
	Nausées , Vertige	Traitement symptomatique

9.Les effets secondaires majeurs:

- **Les accidents cutanés:**

- une réaction d'hypersensibilité générale (fièvre, céphalée, et vomissements puis une éruption cutanée rouge, prurigineuse, urticarienne ou scarlatiniforme, siégeant de préférence au niveau de la face et des membres et parfois généralisée



- arrêt de tous les médicaments

- réintroduction progressive(isoniazide ou rifampicine) à de faible dose

- si la réaction est due à la streptomycine, ethambutol, et pyrazinamide, on le supprimera

- une réintroduction des traitements commencera par isoniazide et la rifampicine puis les autres traitements.

-On commencera par l'isoniazide comme suite: 1/6ème de la dose est administrée le 1er jour, la moitié le 2ème et le 3ème jour et la dose complète à partir du 4ème jour

- si la réintroduction s'est faite sans incidents , on procèdera à la réintroduction de la rifampicine ¼ de la dose, la moitié, puis la dose complète

-On peut procéder à une désensibilisation progressive avec les corticoïdes Prédnisone 0.5 mg/kg/j

- **Les accidents sanguins:**

anémie et granulopénie: Streptomycine et Rifampicine → arrêt immédiat et définitif

- **Les accidents neurologiques:**

- Sterptomycine: une chute de l'acuité auditive, un vertige sévère → arrêt

- Ethanbutol: névrite rétrobulbaire axiale(une diminution de l'acuité visuelle et dyschromatopsie ou péri-axiale → arrêt immédiat et définitif

- **Les accidents rénaux majeurs:**

Anurie : Rifampicine → arrêt définitif et immédiat

- **Les accidents majeurs liés aux traitements de réserve:**

-Ethionamide: troubles psychotiques, hypoglycémie

-Ofloxacine: une tendinite du tendon d'Achille, vertige et céphalée

-Kanamycine: surdité, vertige et néphro-toxicité

-Cyclosérine: troubles neurologiques: convulsion, état confusionnel, et trouble du comportement pouvant aboutir à un suicide hypersensibilité généralisée

❖ Les interférences médicamenteuses de la Rifampicine:

L'élimination de la rifampicine par la voie biliaire retentit sur le métabolisme de certains médicaments en accélérant leurs élimination:

- contraceptifs oraux
- anti coagulants
- hypoglycémiants oraux
- corticoïdes
- certains anti rétroviraux

❖ **Les mesures de prévention pour un sujet-contact:**

- enfants âgés de 0 à 14 ans:

*** il existe des signes cliniques et/ou radiologiques:**

- examens microscopiques directs et/ou cultures des crachats ou du liquide de tubage gastrique

- examens cytologiques, anatomo-pathologiques ou bactériologiques

*** il n'existe pas de signes cliniques ou radiologiques:**

- la cicatrice vaccinale est **absente:**

- IDR à la tuberculine : < 10 mm → vacciné

- IDR à la tuberculine : ≥ 10 mm → moins de 5 ans : isoniazide 5mg/kg/j pendant 6 mois et 5-14 ans : examiné si symptômes

- la cicatrice vaccinale est **présente**:

- IDR à la tuberculine : < 15 mm → examiné si symptômes

- IDR à la tuberculine : ≥ 15 mm → moins de 5 ans :isoniazide 5 mg/kg/j pendant 6 mois et 5-14 ans : examiné si symptômes

- **nouveau-né ou nourrisson de moins de 6 moins:**

- signes évocateurs de tuberculose: traitement

- nouveaux nés apparemment sain:

- la mère a commencé son traitement plus de 2 moins et ses frottis sont négatifs: vaccination

- la mère a commencé son traitement moins de 2 mois et frottis sont positifs : isoniazide puis vacciné

- le traitement après 2mois de l'accouchement : isoniazide puis vaccination

- Sujets-contact âgés de plus de 14 ans:

- des signes cliniques et/ou radiologiques : examens microscopiques

- pas de signes: revu après 1 ou 2 mois